FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1971

THESE

N° 35

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Françoise LORMEAU née SIMON

le 23 mai 1944 à CASABLANCA (Maroc)

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

MONONUCLEOSE INFECTIEUSE ET THROMBOPENIE SEVERE

Remarques d'ordre clinique et évolutif à propos d'une observation personnelle

Président : M. G. MANIGAND, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Françoise LORMEAU née SIMON

le 23 mai 1944 à CASABLANCA (Maroc)

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

MONONUCLEOSE INFECTIEUSE ET THROMBOPENIE SEVERE

Remarques d'ordre clinique et évolutif à propos

d'une observation personnelle

Président : M. G. MANIGAND, Professeur

EDITIONS MEDICALES EMU ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Il m'a guidée et encouragée par ses conseils
son soutien, sa bonté, dans cette difficile
carrière médicale.

"L'Homme n'aime pas autre chose que les
actions difficiles et les victoires".

ALAIN.

À LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Il n'a guidée et encouragée par ses conseils
son courtisan, sa bonté, dans cette difficile
entreprise médicale.

"L'Homme n'existe pas autre chose que les
actions difficiles et les victoires".

ALAIN.

A MA MERE,

En hommage de mon affection.
Son dynamisme, son esprit jeune me procurent une grande joie.

A MON EPOUX,

Dont la tendresse m'a constamment encouragée au cours de mes études médicales.
Qu'il trouve dans ces lignes le témoignage de mon profond et fidèle attachement.

À MA MÈRE,

En hommage de mon affection.
Son dynamisme, son esprit jeune me procurent
une grande joie.

À LOUIS HOUX,

Dont la tendresse m'a constamment encouragée
au cours de mes études médicales.
Qu'il trouve dans ces lignes le témoignage
de mon profond et fidèle attachement.

A MA BELLE-MERE

A MA GRAND-MERE, Madame PERODAUD

A MES GRANDS-PARENTS, Monsieur et Madame CROLAIS

A MON FRERE ET A SON EPOUSE

A MES BEAUX-PARENTS et BELLES-SOEURS

AU DOCTEUR PAUL ROBINE,

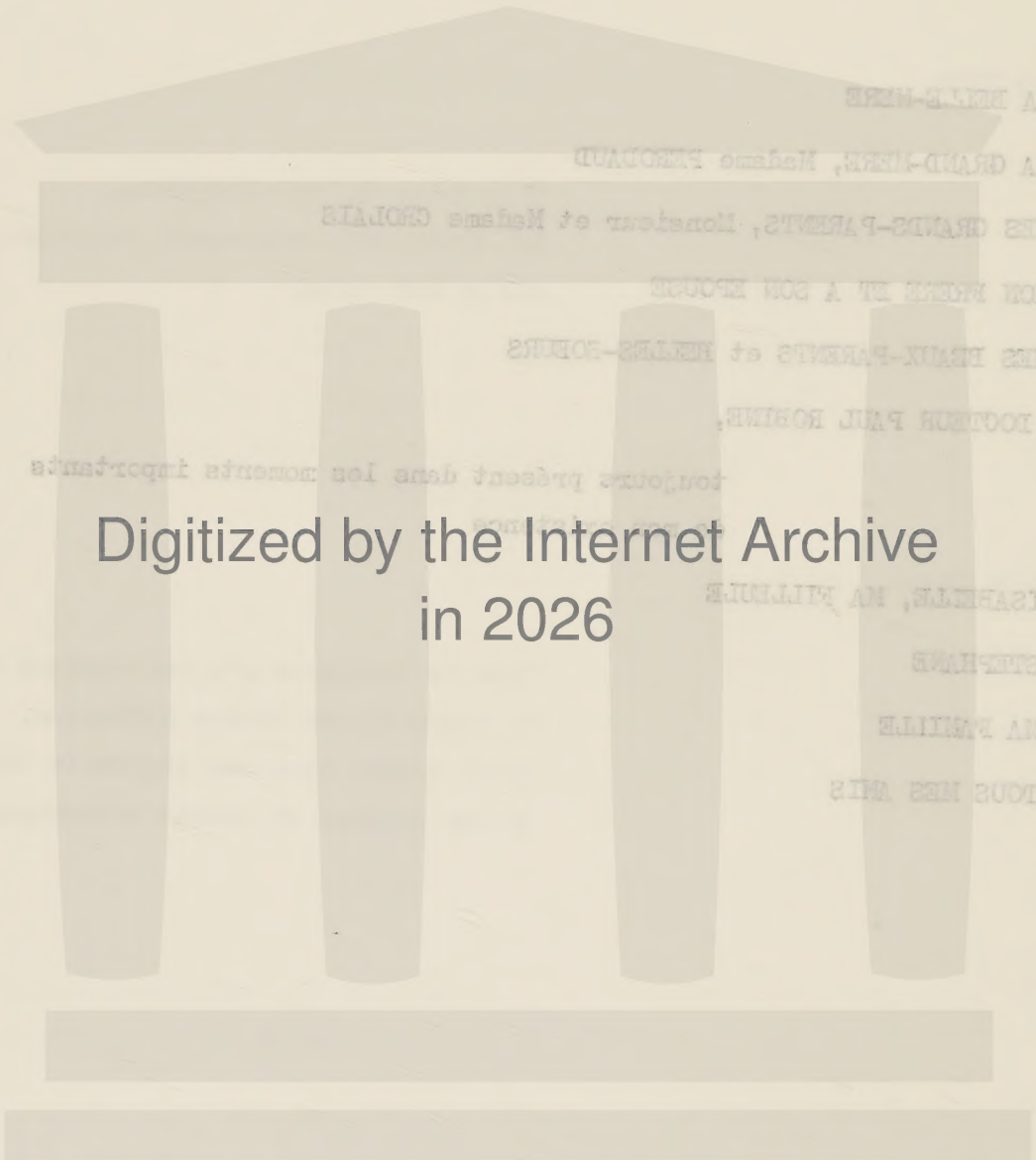
toujours présent dans les moments importants
de mon existence

A ISABELLE, MA FILLEULE

A STEPHANE

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549218_0029

A Mon Maître, Monsieur le Professeur M. DEPARIS,

En témoignage de toute ma gratitude
pour la confiance qu'il m'a accordée
et l'enseignement précieux, humain et
médical que j'ai reçu dans son Service.

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Georges MANIGAND

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour ses précieux conseils, son enseignement passionnant, l'excellent accueil qu'il m'a toujours réservé et l'honneur qu'il me fait de présider cette thèse.

A mon Maître, Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

En remerciement de son bienveillant intérêt et d'un enseignement dont je lui suis infiniment reconnaissante.

A mon Maître, Monsieur le Professeur H. PEQUIGNOT

Ma profonde gratitude pour ses conseils éclairés au début de mon externat et son précieux réconfort dans un deuil cruel.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur F. POILLEUX

Monsieur le Professeur PATEL

Monsieur le Professeur J. HAMBURGER

Monsieur le Professeur P. TURPIN

Monsieur le Professeur F. COSTE

Monsieur le Professeur R. EVEN

Monsieur le Professeur P. BREGEAT

Monsieur le Professeur E.R. KERN

Monsieur le Professeur P. BERTHAUX.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - OBSERVATION PERSONNELLE

IV - LES PLAQUETTES DANS LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE.
RAPPEL DES DONNEES CONCERNANT LES FORMES HABITUELLES NON COMPLIQUEES.

V - LES THROMBOPENIES SEVERES

- A - Fréquence
- B - Incidence du sexe et de l'âge
- C - Manifestations cliniques
- D - Données hématologiques
- E - Courbe évolutive de la thrombopénie
- F - Pronostic
- G - Problèmes de diagnostic
- H - Pathogénie
- I - Traitement

VI - CONCLUSIONS

VII - BIBLIOGRAPHIE.

I - INTRODUCTION

Le point de départ de cette étude est l'observation d'un cas de mononucléose infectieuse chez un jeune garçon de dix huit ans, hospitalisé récemment dans le Service de Monsieur le Professeur DEPARIS.

Cette observation de mononucléose infectieuse, par ailleurs tout-à-fait typique, retenait en effet l'attention par la présence de phénomènes hémorragiques cutanéo-muqueux, liés à la présence d'une thrombopénie sévère.

S'il n'est pas rare d'observer au cours de mononucléose infectieuse une diminution modérée et transitoire du taux des plaquettes, il est en revanche beaucoup plus exceptionnel de noter la présence de thrombopénie très marquée.

Ces faits posent d'intéressants problèmes d'ordre clinique, pathogénique et thérapeutique. La hantise, devant de telles anomalies, d'une hémopathie maligne, les recherches biologiques, en particulier dans le domaine immunologique, les effets de la corticothérapie, sont autant de points intéressants qui nous ont paru justifier cette étude.

Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance et notre respectueuse gratitude au Professeur M. DEPARIS qui a eu l'extrême obligeance de nous confier cette observation et nous a fait bénéficier de son enseignement précieux et de son attention bienveillante.

II - HISTORIQUE

Il faut remonter à I889 pour trouver la première description clinique de la mononucléose infectieuse, faite par PFEIFFER (71).

Quant aux manifestations hémorragiques associées, elles ne sont signalées que six ans plus tard. GOUCHIRON (38) décrit en effet en I895, dans sa thèse, une mononucléose infectieuse compliquée d'epistaxis.

En I927, COTTRELL (16) signale un cas de mononucléose infectieuse associée à une thrombocytopénie isolée, sans hémorragie.

Le premier cas de thrombopénie sévère (25 000 plaquettes par mm3) compliquée de purpura, dans la mononucléose infectieuse est décrit en I929 par MINOT (62), qui pose également le problème du diagnostic différentiel de ces formes hémorragiques de mononucléose à leur début, avec une leucémie aiguë.

Dès lors, les observations se multiplient : 31 cas de thrombopénie sévère, parmi une cinquantaine d'observations environ relatant des phénomènes hémorragiques au cours de mononucléose.

Les hémorragies les plus diverses ont été décrites : épistaxis, hématuries, hémoptysies, hématémèses, rectorragies et surtout purpura. Tous les auteurs en ont confirmé la bénignité. Exceptionnellement, des complications plus sévères ont été rapportées : rupture de rate (SMITH & CUSTER - 82), hémorragie cérébrale (GOLDSTEIN & PORTER - 34), hémothorax (BRIGGS, BELLOMO & ZAUNER - 7).

La splénectomie (OUGIER - 67 -; DAMESHEK - 20) fut exceptionnellement nécessaire dans certains cas où la thrombopénie résistait au traitement.

Mais il ressort de ces observations que ces complications sont très rares. PADER et GROSSMAN (68) en ont étudié la fréquence qu'ils estiment à 0,7%.

LLOYD (52) pour la première fois semble-t-il en I944, a étudié le médullogramme de sujets présentant une mononucléose infectieuse.

C'est FREEMAN & WAKEFIELD (30) qui, en I958, ont découvert des anticorps antiplaquettes chez des sujets thrombopéniques.

Ceci contribue à une meilleure compréhension de la maladie, bien que la pathogénie reste actuellement très discutée.

COPEMAN (15) en I956, a introduit la corticothérapie avec succès dans le traitement de la thrombopénie. La prednisone utilisée actuellement a été préconisée par HOUANG LAY (45) en I958 et ELIACHAR et TASSY (27).

Parmi les observations tendant à mieux faire connaître cette complication de la mononucléose infectieuse, il faut citer les travaux de CLARKE (13), PADER (68), CANTROW (9), MAUPIN (59), CARTER (10), RADEL (74), OUGIER (67), ELIACHAR (27).

Cas n°	AUTEURS	ANNEE	Sexe	Age	Type d'hémorragie	Test de PAUL & BUNNEL	CORTICO-THERAPIE	PLAQUETTES	REMARQUES
1	MINOT	1929	M	18	Hu.	Non fait	0	25 000	
2	MAGNER et BROOKS	1942	M	20	Hu.G.P.	1/800è	0	↘ notablement	
3	TAGER et KLINGHOFFER	1943	F	21	G.Hu.E.P.	1/32è	0	non fait	
4	LLOYD	1944	M	30	Hu.E.O.	1/512è	0	6 600	
5	READ et HELWIG	1945	M	19	He.P.	1/3584è	0	66 000	Anémie +++
6	DAMASHEK et GRASSI	1946	F	22	P.M.	1/640è	0	< 10 000	splénectomie
7	SMITH et CUSTER	1946	M	21	P.rupt.rate	non fait	0	18 000	rupture de rate fatale
8	GOLBLOOM et DENTON	1948	M	9	G.E.He.	1/1024	0	90 000	
9	DEMANCHE et BERTHAUX	1949	M	24	G.R.E.P.Hu	très (+)	0	35 000	
10	THOMSON	1950	M	16	P.E.Hu.	1/448è	0	16 400	
11	WALLERSTEIN et MADISON	1950	M	25	P.O.Hu.	1/1792è	0	< 10 000	
12	KUTZER et ALLEN	1950	F	7	P.	1/128è	0	↘ notablement	
13	-d°-	1950	M	27	G.P.	1/256è	0	-d°-	
14	ANGLE ET ALT	1950	F	19	P.	1/224è	0	4 600	
15	FINLAYSON	1951	M	28	P.He.E.Hu.	1/1204è	0	3 000	
16	OGILVIE et PARRY	1952	F	20	P.	1/1400è	0	12 000	
17	BENAIM	1952	F	14	P.E.Hu.G.	1/826è	0	4 000	ictère
18	JORGANSEN	1953	F	19	P.G.	très (+)	0	< 10 000	
19	LINDEN	1953	F	27	P.	(-)	0	1 500	
20	SMITH	1953	M	12	P.H.Hu.	1/256	0	3 500	
21	VOLPE	1953	M	24	G.Hu.	1/2048	0	21 000	
22	GOLDENBERG	1955	F		P.E.Hy.G.Hu.	1/224	+	3 360	
23	PADER et GROSSMAN	1956	F	17	G.Hu.	1/448	0	10 000	
24	-d° -	1956	M	20	-	1/14	0	50 000	
25	COPEMAN	1956	M	22	P.	+	+	Non fait	

26	MYATT et LINN	1957	M	23	E.P.	1/896	+	< 10 000	
27	RICHMOND	1957	M	18	P.	1/224		1 200	
28	FREEMAN et WAKEFIELD	1958	M	22	O.P.E.He.	1/1024		500	
29	HOUANG LAY	1958	M	19	Hu.P.E.Hy.R.O	(-)	+	88 000	
30	DOUGLAS	1959	M	7	P.	très +		↓ notablement	
31	OUGIER-CAHENCASTEL-SCHLIENGER	1959	F	8½	P.	Non fait	+	3 425	Splénectomie
32	GROSSMAN et WOLFF	1959	M	25	He.P.E.	1/320	+	4 000	
33	ELIACHAR et TASSY	1959	M	10	P.O.	très +	+	37 000	
34	LYNBURNER et MALCOMSON	1960	M	21	P.He.Hu.	1/7168		20 000	
35	ANTHONISEN	1960	M	7	P.	(-)		3 000	
36	SCHUMACHER	1961	M	18	P.	1/1792	+	32 000	PT chronique évol.6 mois
37	WOLF et LEWINTER	1962	F	21		1/448		2 700	
38	SMITH-ABBEL et CAST	1963	F	19	Hu.	1/112	0	15 000	Ictère anémie hémolytique
39	RADEL et SCHORR	1963	M	6½	E.P.	1/512	+	1 000	
40	RADEL et SCHORR	1963	F	8	P.E.	?	+	< 10 000	
41	CLARKE et DAVIES	1965	F	18	E.P.G.	1/640è	0	15 000	
42	- d° -	1965	M	23	G.P.Hémor-rétinienne	1/3584	+	< 10 000	
43	- d° -	1965	M	13	E.	1/4000	+	< 10 000	
44	CHEN-ANAND-PORTER	1968	F	8	P.	1/112	+	61 000	
45	GOLDSTEIN-PORTER	1969	M	20	P.Hu. Hémor.cérébr.	1/16	+	0	Décès par hémorragie cérébrale

LEGENDE :

Purpura : P
Epistaxis : E
Gingivorragie : G

Hémorragies buccales diverses : O
Hématurie : Hu
Hématémèse : He

Rectorragie : R
Hémoptysie : Hy
Métrorragie : Me.

III - OBSERVATION PERSONNELLE

A - L'OBSERVATION

Il s'agit d'un jeune homme de I8 ans, hospitalisé le I9 Septembre I970, dans le Service de Monsieur le Professeur DEPARIS, pour un syndrome mononucléosique et une suspicion de leucose aiguë.

Les troubles ont débuté quinze jours auparavant, par une asthénie, une anorexie, des nausées, des malaises à type d'étourdissement.

Deux jours avant l'hospitalisation, s'installent :

- une fièvre à 39°, puis 40°
- une angine
- un purpura diffus et des ecchymoses spontanées des membres inférieurs.

Un hémogramme fait à ce moment (17.9.I970) montre :

- 4 920 000 hématies, avec 15 g pour 100 ml d'hémoglobinémie et un hématocrite à 44%
- une hyperleucocytose à 19 100 par mm3, avec :
  - 77% de lymphocytes
  - 15% de polynucléaires neutrophiles
  - 2 cellules hyperbasophiles
  - 1 métamyélocyte
- et surtout une THROMBOPENIE très importante : 6000 plaquettes par mm3.

L'examen d'entrée, le I9 Septembre, met en évidence, chez un sujet en bon état général :

- une fièvre à 39°

- une angine nécrotique;
- des adénopathies jugulocarotidiennes, sus-claviculaires droites, trapéziennes, occipitales, inguinales, faites de ganglions petits, fermes et sensibles,
- une splénomégalie discrète,
- une hépatomégalie modérée, sensible;
- et surtout un PURPURA pétéchial diffus, cutanéo-muqueux, accompagné d'ecchymoses de la jambe droite.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Un hémogramme fait à l'entrée (19.9.1970) montre :

- 4 400 000 hématies, 14,40 g d'hémoglobine pour 100 ml de sang, un hématocrite à 41%;
- 17 200 leucocytes avec :
  - 71% de lymphocytes
  - 29% de polynucléaires neutrophiles
  - quelques éléments mononucléés à cytoplasme bleuté.
- 9 800 plaquettes par mm3.

La vitesse de sédimentation est à 11 mm à la Iè heure
27 mm à la 2è heure.

Un certain nombre d'examens complémentaires (en particulier le médullogramme) vont permettre très vite d'éliminer le diagnostic de leucose aiguë :

1.- La moelle est riche, sans atteinte des différentes lignées :

L. Granulocytaire :

= neutro. :	Myéloblastes	1 %
	Pro-myéloblastes	3 %
	Myélocytes	9 %
	Métamyélocytes	8 %
	Polyn.neutro.	29 %

= éosino. : Myélo. 2 % } 56 % } 57 %
Métamyélo. 2 %
Polyn. 2 %

= baso. : 1 %

- L. mégacaryocytaire : nombreux mégacaryocytes et mégacaryoblastes

- L. rouge :
  - Proérythroblastes 4 %
  - Erythro. Basophiles 5 %
    Polychromatophiles 6 %
    Acidophiles 10 %

L. non myéloïde :

- Lympho. 8 % } 12 %
- Mono. 1 %
- Plasmo. 3 %

avec en outre, 5% de MONONUCLEAIRES HYPERBASOPHILES.

2.- La sérologie vient confirmer le diagnostic de mononucléose infectieuse évoqué alors :
- le MNI Test est positif
- La réaction de PAUL & BUNNEL est positive au 1/1260°

3.- Par ailleurs :
- Les transaminases sont discrètement élevées :
  - TGO 80
  - TGP 90
- Les tests de floculation hépatique sont perturbés :
  - MAC LAGAN 35 U.
  - HANGER +++.
- Le cholestérol total est abaissé à 0,90 g/l.

Ces éléments permettent de conclure à une hépatite mononucléosique associée.

4.- L'étude de la crase sanguine, le 22 Septembre, donne les résultats suivants :

- temps de saignement (méthode DUKE) : 2 ' 30"
- Résistance capillaire : 1 pétéchie
- Rétraction du caillot en 45'
- Eniettement normal
- Coagulation globale normale :
  - temps de coagulation : 4' 30"
  - temps de HOWELL malade : 1' 30"
    témoin : 1' 30"
- Complexe prothrombique normal.

5.- L'étude immunologique montre l'absence d'anticorps antihématies et antiplaquettes.

Le test de COOMBS est négatif.

CONCLUSION

Il s'agit donc d'une mononucléose infectieuse, survenant chez un sujet jeune, dont le tableau réalise :

a) Cliniquement, l'association de :
   - une angine fébrile,
   - une splénomégalie,
   - une hépatomégalie,
   - et d'adénopathies.

b) Biologiquement :
   - une hyperleucocytose (19 100 L. par mm3) faite de plus de 70% de lymphocytes;
   - des cellules mononucléosiques hyperbasophiles, dans le sang périphérique et dans la moelle;

- des réactions sérologiques spécifiques positives :

  - MNI Test positif
  - réaction de PAUL & BUNNEL positive au 1/1260è

Le TRAITEMENT est institué le 21 Septembre et comprend :

- 60 mg de prednisone et
- 1,50g d'ampicilline, chaque jour,

entraînant une EVOLUTION rapide vers la guérison complète en cinq jours.

B - Les PARTICULARITES de cette observation méritent d'être soulignées :

1.- Présence de phénomènes hémorragiques cutanéo-muqueux, à type de PURPURA pétéchial diffus et d'ECCHYMOSES spontanées des membres inférieurs, apparus environ QUINZE jours après le début des troubles.

2.- Aucun antécédent familial ou personnel d'hémorragie ne permettait de prévoir une telle complication.

3.- Ces hémorragies sont la conséquence d'une THROMBOPENIE dont il faut noter la SEVERITE (6 000 plaquettes par mm3 au moment de l'installation du purpura).

4.- L'EVOLUTION de cette thrombopénie, parallèlement aux autres signes de la maladie, fut très vite REGRESSIVE, puisque :

- alors que le I7 Septembre, on trouvait 6 000 plaquettes,
- deux jours plus tard, le I9 Septembre, le chiffre des plaquettes remontait à 9 800,
- le 20 Septembre à 80 000
- et le 22 Septembre, enfin, à 120 000 plaquettes par mm3.

Donc, en cinq jours, les plaquettes passaient de 6 000 à 120 000 par mm3.

5.- D'autre part, la recherche d'anticorps antiplaquettes s'est avérée négative.

IV - LES PLAQUETTES DANS LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE. RAPPEL DES DONNEES CONCERNANT LES FORMES HABITUELLES NON COMPLIQUEES

A - Peu d'auteurs ont fait une étude systématique des plaquettes dans la mononucléose infectieuse non compliquée.

ANGLE et ALT (1), en 1950, dans SEPT cas de mononucléose, ont étudié l'évolution du taux des plaquettes au cours de la maladie; ils ont trouvé une baisse des plaquettes précoce, maximum à la deuxième semaine, avec retour à la normale à la troisième semaine.

En 1965, CARTER (10) a étudié 57 cas de mononucléose infectieuse, il a répété les numérations de plaquettes au cours de la maladie; la méthode utilisée est celle de BRECHER et CRONKITE (taux normal de 140 000 à 400 000 plaquettes par mm3).

Il a observé une baisse modérée des plaquettes sans manifestation hémorragique, durant les quatre premières semaines de la maladie, ceci dans 50% des cas. La thrombopénie est maximum au début de la maladie (2è semaine). Il faut noter que le taux des plaquettes n'est pratiquement jamais connu à la première semaine, les malades n'étant examinés que plus tard.

Ces conclusions sont superposables à celles des thrombopénies sévères accompagnées d'hémorragies, qui ne surviennent jamais après la troisième semaine.

En 1966, CANTOW et KOSTINAS (9) ont étudié 41 cas de mononucléose infectieuse, à l'hôpital naval de PORTHMOUTH en VIRGINIE. Ils utilisent la même méthode de comptage des plaquettes que CARTER.

24,4% de leurs malades (10 sur 41) ont présenté une thrombocytopénie. Mais en ce qui concerne l'évolution de cette thrombocytopénie, leurs résultats diffèrent de ceux de CARTER; la baisse des plaquettes, modérée dans la première semaine, est maximum de la troisième à la cinquième semaine, avec retour à la normale au cours de la sixième semaine.

B - Rôle de la thrombopénie dans les pétéchies du voile du palais :

TIDY (88) en 1932, a étudié quinze cas de mononucléose. Il en a conclu que :

- les pétéchies du voile du palais étaient, au même titre que la fièvre, l'angine et les adénopathies, une manifestation précoce de la maladie, apparaissant du troisième au septième jour, disparaissant en trois à quatre jours. Elles sont variables en nombre, (10 à 100) et en taille (tête d'épingle le plus souvent).

- les quinze malades observés avaient tous des pétéchies du voile du palais. Le taux de plaquettes fait dans 7 cas, au moment de l'éruption pétéchiale était normal.

Sur les 19 cas de mononucléose infectieuse explorés par SHIVER et FRENKEL (80) en 1956, 10 ont des pétéchies du voile du palais sans thrombopénie.

Il semble donc que les pétéchies du voile du palais isolées ne soient pas d'origine thrombocytopénique, mais qu'il faille impliquer un facteur vasculaire dans leur survenue.

V - LES THROMBOPENIES SEVERES

De façon assez arbitraire, on délinite une thrombopénie sévère par un taux de plaquettes inférieur ou égal à 30 000 par mm3.

A - FREQUENCE

La fréquence des thrombopénies sévères est très faible.

PADER et GROSSMAN (68) ont observé deux cas de thrombopénie sur trois cents cas de mononucléose, ce qui donne une fréquence de 0,7 %.

SCHUMACHER et BARCLAY (79) l'estiment à 6,9 %.

Parmi les 43 observations rapportées ici; on trouve dans 31 cas une thrombopénie sévère.

Mais CLARKE et DAVIES (13) pensent à juste titre que ces chiffres sont au-dessus de l'incidence réelle, ces malades ayant tous été hospitalisés parce qu'ils saignaient, alors que tous les cas de mononucléose non compliquée ne sont pas hospitalisés.

B - INCIDENCE DU SEXE ET DE L'AGE

La maladie frappe les deux sexes avec la même fréquence.

L'âge des malades va de 2 à 40 ans pour les extrêmes, mais la majorité des sujets ont entre I7 et 25 ans; cela correspond à la moyenne d'âge de la mononucléose infectieuse non compliquée (CLARKE et DAVIES - 13).

C - MANIFESTATIONS CLINIQUES

Elles sont diverses. SCHUMACHER et BARCLAY (79) les ont groupées en cinq catégories principales :

1.- Les hémorragies cutanéo-muqueuses, les plus fréquentes (3,5% des 452 cas de mononucléose étudiés)

Le purpura l'emporte de loin (3,4%) sur les ecchymoses (0,2%).

2.- Viennent ensuite les hémorragies de la cavité buccale et des voies aériennes supérieures (2,2%), groupant de façon égale :

- épistaxis
- gingivorragies
- hémoptysies

3.- Les hémorragies uro-génitales :

- hématuries (1,1%), en l'absence d'altération des fonctions rénales
- hémorragies vaginales et utérines

4.- Les hémorragies gastro-intestinales (0,7%) :

- hématémèses suivies de mélaena (GOLDBLOOM & DENTON - 31; HODGE et GORHAM - 43)
- rectorragies.

Mais il est probable que dans ces cas, l'origine du saignement reconnaît une cause organique (gastrite, ulcère, cirrhose hépatique), aggravée ou révélée par la mononucléose (HODGE et GORHAM - 43).

5.- La rupture de rate est une complication rare (0,2%) mais grave.

On en retrouve un cas dans la littérature (SMITH et CUSTER - 82) avec thrombopénie importante (18 000 plaquettes par mm3).

SCHUMACHER et BARCLAY (79) en rapportent une observation avec baisse discrète des plaquettes (140 000 par mm3).

En dehors de ces manifestations :

6.- CLARKE et DAVIES (13) ont observé chez un malade de petites hémorragies rétiniennes.

7.- Un hémothorax est décrit par BRIGGS, BELLOMO & ZAUNER (7).

8.- Enfin, citons le cas dramatique rapporté par GOLDSTEIN & PORTER (34) : une hémorragie cérébrale mortelle.

D - DONNEES HEMATOLOGIQUES

1.- Taux des plaquettes

Le taux des plaquettes peut atteindre des chiffres très bas, inférieurs à 10 000 par mm3 : 3 000 (FINLAYSON - 29) 1 500 (LINDEN - 51) et même 500 (FREEMAN & WAKEFIELD - 30).

Dans le cas d'hémorragie cérébrale fatale rapporté par GOLDSTEIN & PORTER (34), en 1969, le taux des plaquettes était nul, à trois reprises.

En tout, sur 31 cas de thrombopénie sévère, 22 malades ont eu, à un moment de l'évolution de la mononucléose, un taux de plaquettes inférieur à 10 000 par mm3.

2.- Les troubles de la coagulation

L'étude de la crase sanguine n'est malheureusement pas faite dans tous les cas.

Citons quelques observations :

- Celle d'ELIACHAR & TASSY (27), où le temps de saignement est augmenté (30') alors que le temps de coagulation, le taux de prothrombine et le temps de rétractibilité du caillot sont normaux;

- Celle de PADER & GROSSMAN (68) où le temps de saignement est de 20' chez un malade, et 3' chez un autre, avec rétraction du caillot insignifiante et un taux de prothrombine à 100%;

- Celle d'OUGIER, CAHEN-CASTEL & SCHLIENGER (67) qui trouvent un temps de saignement supérieur à 30', un signe du lacet positif et une irrétractibilité du caillot, alors que le temps de coagulation est normal (4' 50");

- Celle de DAMESHEK & GRASSI (20), avec un temps de saignement supérieur à 20', un signe du lacet très positif, une irrétractibilité du caillot, un temps de coagulation normal (6').

Il est des cas cependant où il n'est noté aucun trouble de la crase sanguine (CHEN, ANAND et PORTER - 11, SCHUMACHER et BARCLAY - 79; notre observation).

On peut donc conclure, avec ELIACHAR et TASSY (27), que dans les thrombocytopénies sévères de la mononucléose, des troubles de la coagulation sont possibles, affectant plus particulièrement le temps de saignement, le signe du lacet, et la rétractibilité du caillot.

Lorsque les autres facteurs de la coagulation sont touchés, il faut craindre une atteinte des fonctions hépatiques (hépatite associée ou lésion antérieure à la maladie).

A notre connaissance, il n'a jamais été fait d'étude du thrombo-élastogramme.

3.- La moelle osseuse

Elle a été étudiée dans la mononucléose infectieuse pour la première fois semble-t-il, en 1944, par LLOYD (52), fréquemment depuis lors, car c'est souvent elle qui a permis le diagnostic différentiel entre les formes thrombopéniques de la mononucléose infectieuse et la leucémie aiguë.

Il ressort de ces observations que les lignées rouge et blanche ne révèlent aucune anomalie et que la richesse médullaire est normale.

L'étude des mégacaryocytes par contre, aboutit à des résultats contradictoires, quant au nombre surtout :

1°) - OGILVIE & PARRY (66), chez un de leurs malades, ne trouvent pas de mégacaryocytes à un premier examen; plus tard, ils n'observent que de rares mégacaryocytes, certains normaux, d'autres de petite taille, avec un grand noyau remplissant presque la cellule, leur donnant l'aspect de formes jeunes immatures.

Ils notent d'autre part la rareté des plaquettes.

ELIACHAR & TASSY (27), SMITH, ABBEL et CAST (81) font des constatations analogues.

2°) - Pour GROSSMAN & WOLFF (37), tous les éléments de la moelle sont normaux, y compris les mégacaryocytes.

3°) - Mais pour d'autres auteurs, et ils sont nombreux (SCHUMACHER - 78 GOLDENBERG - 33; GOLDSTEIN et PORTER - 34; PADER et GROSSMAN - 68; RADEL et SCHORR - 74; DAMESHEK et GRASSI - 20; OUGIER, CAHEN-CASTEL et SCHLIENGER - 67), les mégacaryocytes sont abondants dans la moelle osseuse, contrastant avec la rareté des plaquettes.

CHEN, ANAND et PORTER (11), en plus d'un nombre élevé de mégacaryocytes, trouvent de nombreuses formes immatures.

Comment expliquer cette divergence de résultats ?

Peut-être les ponctions sternales ont-elles été faites à des périodes évolutives différentes de la maturation des mégacaryocytes, les unes montrant la phase de sidération des mégacaryocytes et les autres la phase de régénération active précédant la remontée du taux des plaquettes; le critère en est, à ce stade, la présence de formes jeunes immatures de mégacaryocytes.

E - COURBE EVOLUTIVE DE LA THROMBOPENIE

Elle est calquée sur l'évolution des plaquettes dans la mononucléose infectieuse non compliquée.

Rappelons qu'elle a été peu étudiée à la première semaine de la maladie, les sujets ne consultant que plus tard; elle apparaît à la deuxième semaine et peut se prolonger spontanément jusqu'à la sixième semaine.

Mais cette évolution est considérablement hâtée par la mise en route de la corticothérapie. La réponse au traitement est quasi immédiate; le taux des plaquettes recommence à s'élever un à quatre jours après le début du traitement et se normalise en général dès la deuxième semaine de traitement.

F - PRONOSTIC

1°) L'évolution bénigne représente la grande majorité des cas, très souvent latente, puisque CARTER (10) a enregistré, dans la moitié des cas, étudiés par lui, une thrombopénie modérée, sans aucune manifestation clinique hémorragique.

Ailleurs, la thrombopénie, bien que sévère, s'extériorise sur le mode mineur, donnant des hémorragies modérées, rapidement résolutives, soit spontanément, soit surtout sous l'influence des corticoïdes.

2°) Les formes graves, mortelles, sont l'exception :

a) La rupture de rate représente la forme la plus grave.
On en retrouve deux cas dans la littérature.
En effet, SCHUMACHER et BARCLAY (79), SMITH et CUSTER (82) en rapportent chacun un cas, en I962 et I964. La baisse du taux des plaquettes est très discrète (140 000 par mm3) dans l'observation présentée par SCHUMACHER et BARCLAY (79). Le malade guérit complètement après splénectomie. Par contre, le malade de SMITH et CUSTER avait une thrombopénie plus importante (18 000 plaquettes) et décéda sans que l'on ait pu tenter la splénectomie.

b) L'hémorragie cérébrale :

Il en existe un seul exemple.

GOLDSTEIN (34) en 1969, rapporte l'observation d'un jeune militaire de 20 ans, hospitalisé pour une mononucléose infectieuse avec une thrombopénie (88 000 plaquettes par mm3). Trois semaines après le début des troubles; GOLDSTEIN constate la disparition complète des plaquettes dans le sang circulant.

Après l'installation d'un purpura pétéchial sévère, puis d'une hématurie, le malade décédait, trois semaines après le début des troubles, d'une hémorragie cérébrale.

L'autopsie montrait, en dehors de l'hémorragie cérébrale, la généralisation des pétéchies retrouvées sur tous les viscères : coeur, vessie, organes digestifs, pancréas, thyroïde, cortico-surrénales, prostate et poumons.

G - PROBLEMES DE DIAGNOSTIC

1°) Le diagnostic différentiel avec la leucémie aiguë est celui qui se pose avec le plus d'acuité.

Normalement, l'argument qui permet de distinguer mononucléose infectieuse non compliquée et leucémie aiguë est l'absence d'hémorragie. On conçoit donc aisément les problèmes que va poser l'association THROMBOPENIE et MONONUCLEOSE.

Devant un adolescent ou un adulte jeune présentant un tableau associant :

- fièvre
- angine
- adénopathies
- splénomégalie
- hémorragies,

le diagnostic de leucémie aiguë est le premier qui vient à l'esprit.

C'est au laboratoire que revient le rôle décisif.

a) L'hémogramme :

Typiquement, dans la leucose aiguë :

- la leucocytose est très importante, supérieure à celle de la mononucléose.
- on note un envahissement massif leucoblastique différent des cellules mononucléaires hyperbasophiles de la mononucléose.
- l'anémie est la règle dans la leucose, alors qu'elle est rare dans la mononucléose.

Mais en fait :

- d'une part il existe des formes leucopéniques de leucose aiguë, sans envahissement leucoblastique
- d'autre part, les éléments cellulaires de la mononucléose peuvent montrer des aspects tellement atypiques, qu'il est impossible de se prononcer.
  C'est dire l'importance du médullogramme.

b) Le médullogramme :

La moelle de leucose aiguë est envahie par des éléments blastiques.

Au contraire, dans la mononucléose infectieuse, les lignées rouge et blanche sont intactes, les cellules atypiques sont rares.

Mais il faut signaler que, malheureusement, la leucose aiguë, au début, peut ne pas révéler d'anomalie médullaire.

c) Les réactions sérologiques :

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, ce n'est pas non plus un élément formel.

Si la réaction de PAUL et BUNNEL était toujours positive dans la mononucléose infectieuse, le diagnostic serait aisé; hors il n'en est rien. Plusieurs observations relatent des mononucléoses authentiques avec réaction de PAUL et BUNNEL négative.

C'est le cas du malade de HOUANG LAY (45) : celui-ci attribue cette négativité :

- soit à une destruction ou à une modification de l'antigène viral par l'antibiothérapie,
- soit à une inhibition de la formation des anticorps par la corticothérapie.

Pour compliquer le problème, signalons qu'il existe des leucoses aiguës avec réaction de PAUL et BUNNEL positive (READ et HELWIG - 75) KENT a rapporté en effet un cas de leucémie monocytique rapidement mortel, dans lequel la réaction de PAUL et BUNNEL était positive.

Sans aborder ici le difficile problème nosologique que pose cette curieuse association, signalée par de nombreux auteurs, il importe de rappeler qu'en pratique, la seule constatation d'une réaction de PAUL et BUNNEL positive n'autorise pas à elle seule, devant un syndrome hématologique suspect, à faire porter un pronostic bénin et rassurant.

d) Critère évolutif :

C'est peut-être le plus fidèle, l'évolution bénigne de la mononucléose infectieuse et sa bonne réponse au traitement contrastant avec la sévérité des poussées aiguës de leucose.

2°) Le purpura thrombopénique idiopathique :

Les observations de DAMESHEK et GRASSI (20), de SCHUMACHER (78), d'OUGIER (67), ont soulevé ce délicat problème diagnostic.

Quel est le rôle exact de la mononucléose ?

Ne peut-elle pas révéler ou aggraver un purpura thrombopénique idiopathique, qui jusque là ne s'était jamais manifesté, ou n'avait donné que des troubles mineurs n'ayant jamais attiré l'attention ?

C'est le cas de cette jeune femme de 22 ans, citée par DAMESHEK et GRASSI (20).

A l'interrogatoire, la notion de métrorragies importantes, de petites hémorragies lors d'extractions dentaires, est retrouvée dans ses antécédents.

La mononucléose infectieuse, chez elle, se traduit par un tableau particulièrement sévère : thrombopénie massive, rebelle à toute thérapeutique.

La survenue de deux rechutes après tentative d'arrêt de la prednisone, conduisit à la splénectomie, suivie de guérison prompte et définitive.

On est tenté, dans ce cas, d'admettre que cette jeune femme avait une thrombopénie latente, et que la survenue de la mononucléose infectieuse a provoqué une flambée évolutive.

3°) Les thrombopénies allergiques :

Facilement éliminées par l'enquête étiologique, qui recherche toute prise de médicament avant la maladie, tel que :

- sedormid
- quinine
- quinidine
- sulfamétazine
- digitoxine
- dérivés de l'antipyrine.

Les sulfamides ont été suspectés d'entraîner des purpuras thrombopéniques.

Citons le cas rapporté par DEMANCHE et BERTHAUX (23), d'une mononucléose infectieuse traitée par les sulfamides (2,50 g de 1162 F). Quarante huit heures après le début du traitement, apparaissaient les hémorragies :

- gingivorragies
- épistaxis
- purpura diffus

- hématuries
- rectorragie
- hématomes aux points de piqûre

La thrombopénie est importante : 35 000 plaquettes par mm3.

4°) Les thrombopénies toxiques :

Un interrogatoire serré ainsi qu'une enquête du médecin du travail, permettront de les démasquer.

Les produits incriminés sont :

- le benzol et ses dérivés
- le dinitrophénol

Le médullogramme montre des altérations importantes des érythroblastes. Les réactions sérologiques sont négatives.

H - PATHOGENIE

L'étiologie et le mécanisme du phénomène thrombopénique observé dans la mononucléose infectieuse, sont encore actuellement inconnus.

Toutefois, à la lumière des constatations cliniques et de découvertes biologiques et immunologiques, de nombreuses hypothèses ont été envisagées.

1°) Purpura thrombopénique idiopathique révélé ou aggravé par une mononucléose infectieuse :

Cette hypothèse pourrait répondre à quelques cas particuliers retrouvés dans la littérature :

a) Ainsi l'observation rapportée par DAMESHEK et GRASSI (20) :

Thrombopénie sévère lors d'une mononucléose infectieuse, rebelle à la corticothérapie, ayant conduit à la splénectomie. La malade avait présenté des phénomènes hémorragiques (utérins, et dentaires lors d'extractions) durant les deux années ayant précédé la mononucléose infectieuse.

b) Ainsi également une observation de SCHUMACHER (78) :

Il s'agit d'un jeune homme de I8 ans, hospitalisé pour une mononucléose infectieuse typique et un syndrome hémorragique modéré à type de pétéchies et d'ecchymoses spontanées vite rattachées à une thrombocytopénie importante (68 000 plaquettes par mm3).

L'évolution spontanée se prolongeant, la corticothérapie est instituée (100 mg par jour de cortisone).

Elle amène en quatre jours une remontée des plaquettes à 318 000 par mm3.

Mais chaque tentative d'interruption du traitement s'est soldée par un effondrement des plaquettes :

- 32 000 par mm3, la première fois,
- 50 000 par mm3, la deuxième fois.

Il fallut une corticothérapie prolongée pendant six mois pour aboutir à une remontée définitive du taux des plaquettes.

Une telle chronicité ne peut s'expliquer que par une tendance thrombopénique latente; latente puisque le malade n'avait aucun antécédent hémorragique tant familial que personnel.

2°) Hypothèse d'une action directe du virus sur la moelle osseuse :

Elle a été avancée par GOLDBLOOM et LIEBERSON (32) en I948, par analogie avec la survenue de thrombocytopénies au cours de nombreuses maladies virales (rougeole, rubéole, grippe par exemple).

Le virus aurait alors un rôle inhibiteur de la formation ou de la libération des plaquettes; mais son mécanisme d'action n'a pas été éclairci.

3°) Hypothèse d'un hypersplénisme :

Cette théorie est défendue par MAUPIN et MONTEIL (59).

C'est le dysfonctionnement splénique qui provoquerait un "freinage" de la formation ou de la libération des plaquettes dans le sang circulant.

a) En faveur de cette hypothèse, il faut retenir :

- la présence d'une splénomégalie dans plus de 50% des cas de mononucléose infectieuse, compliqués de thrombocytopénie.

- les résultats favorables de la splénectomie dans deux cas de thrombocytopénie sévère rebelles à la corticothérapie (DAMESHEK et GRASSI - 20; OUGIER, CAHEN-CASTEL et SCHLIENGER 67).

b) Mais, contre cette hypothèse :

- RADEL et SCHORR (74) signalent que le pourcentage de splénomégalies dans la mononucléose infectieuse compliquée de thrombocytopénie, est voisin de celui des mononucléoses non compliquées.

- Il n'y a pas de parallélisme entre la taille de la rate et la sévérité de la thrombopénie.

- Enfin, les rares études histologiques de rate (SMITH et CUSTER 82; DAMESHEK et GRASSI 20; OUGIER, CAHEN-CASTEL et SCHLIENGER 67; BESWICK - 5) n'ont révélé aucune lésion spécifique (en particulier pas de pigment hémosidérinique, pas d'érythro-leuco-phagocytose, pas de séquestration plaquettaire).

4°) Théorie immunologique :

Action d'anticorps anti-plaquettes :

Le mécanisme serait analogue à celui des thrombocytopénies d'origine toxique (sedormid, quinine...).

Cette théorie s'appuie sur le fait que la mononucléose infectieuse serait d'origine virale, ce qui est vraisemblable mais non démontré.

Le virus de la mononucléose infectieuse, jouant le rôle d'haptène, se fixerait sur les plaquettes, formant ainsi un antigène qui provoquerait la formation d'un anticorps antiplaquettes.

Pour RADEL et SCHORP (74), la seule altération des plaquettes par l'agent infectieux suffirait à les rendre antigéniques.

PERUGINI (70) en 1957, observa une thrombocytopénie chez un lapin à qui il avait fait une injection intra-veineuse de sang de malade, laissant ainsi suspecter le rôle d'un facteur humoral dans le mécanisme de la thrombopénie de la mononucléose infectieuse.

C'est FREEMAN et WAKEFIELD (30) qui, en 1958, ont mis en évidence pour la première fois, un anticorps antiplaquettes dans le plasma d'un sujet ayant une mononucléose infectieuse compliquée de thrombocytopénie.

En 1963, SMITH, ABBEL et GAST (81) signalent une recherche d'anticorps antiplaquettes positives à la sixième semaine, au cours d'une mononucléose infectieuse avec thrombopénie sans hémorragie. Les recherches d'anticorps antihématies et antileucocytes étaient également positives.

GOLDSTEIN (34) en 1969, a également trouvé des anticorps antiplaquettes chez un de ses malades, porteur d'une mononucléose infectieuse, à la troisième semaine. Ce malade avait une thrombocytopénie sévère, compliquée hélas d'une hémorragie cérébrale mortelle.

Le lieu de formation de ces anticorps prête à discussion et deux théories sont avancées sur le rôle éventuel de la rate :

a) Cet anticorps serait indépendant de la rate :

En 1956, PADER et GROSSMAN (68) signalent que des transfusions de plasma d'un sujet ayant un purpura thrombopénique idiopathique, a un sujet normal, ont provoqué une chute des plaquettes, même après splénectomie du sujet thrombopénique.

D'autre part, des recherches d'anticorps antiplaquettes ont été positives chez des splénectomisés.

Mais on peut objecter à cela, la persistance possible d'anticorps antiplaquettes un certain temps après splénectomie.

b) La rate, qui est un foyer réticulo-endothélial important, pourrait fort bien jouer un rôle principal dans la formation de ces anticorps antiplaquettes, et l'on a rapproché son attitude à l'égard des plaquettes "sensibilisées" à son rôle dans la destruction des érythrocytes "sensibles", dans certaines anémies hémolytiques.

Cette hypothèse, très séduisante, évincerait les théories précédantes si les recherches d'anticorps antiplaquettes étaient toujours positives. Hors il n'en est rien.

Dans de nombreux cas de thrombopénie compliquant la mononucléose infectieuse, en particulier dans notre observation, mais aussi dans celle de PADER et GROSSMAN (68) les recherches d'anticorps antiplaquettes se sont avérées négatives.

Il resterait donc à expliquer pourquoi certains sujets produisent cet anticorps et pas d'autres, et pourquoi les thrombopénies sévères avec hémorragies ne sont observées que de façon exceptionnelle dans la mononucléose infectieuse.

CANTOW et KOSTINAS (9) pensent l'expliquer par un spectre étendu de réponse des hôtes à un facteur d'"antigénicité" variable.

I - LE TRAITEMENT

1°) Les transfusions sanguines ne sont que rarement utilisées actuellement, en dehors des hémorragies importantes.

Certains auteurs (PADER et GROSSMAN - 68) les jugent inefficaces et même dangereuses.

CLARKE et DAVIES (13) conseillent, en cas de nécessité, des transfusions de sang frais. Les transfusions de plaquettes seules sont contrindiquées, parce que risquant de stimuler la formation d'anticorps antiplaquettes.

2°) Les antibiotiques n'ont aucune efficacité reconnue.

3°) La CORTICOTHERAPIE est actuellement la seule thérapeutique efficace, donnant des résultats spectaculaires.

a) L'ACTH a été prescrite par COPEMAN (15) pour la première fois semble-t-il, en 1956, avec succès, dans le traitement de la mononucléose compliquée de thrombopénie sévère. Il l'a utilisée en perfusions, à raison de 25 mg par jour (normalisation du taux des plaquettes en huit jours.

b) Puis ont été utilisées successivement :

- la cortisone (FREEMAN - 30)
- l'hydrocortisone (MYATT et LINN - 65).

c) Et enfin, la prednisone et la prednisolone (HOUANG LAY - 45; ELIACHAR ET TASSY -27), à des doses variant de 30 à 120 mg par jour, pendant une durée de deux ou trois semaines environ.

Parmi les malades traités par corticothérapie :

- dans la grande majorité des cas (9 cas sur 11) le saignement et la thrombopénie ont régressé en huit jours de traitement. Le taux des plaquettes est remonté plus vite que chez des sujets non traités.

- Il y a eu plusieurs cas de rechute à l'arrêt de la corticothérapie (SCHUMACHER - 78; OUGIER - 67) aboutissant à un purpura thrombopénique chronique.

- Dans un cas, la splénectomie fut même nécessaire (OUGIER - 67).

INTERET DE LA CORTICOTHERAPIE :

- Elle amène une normalisation rapide du taux des plaquettes, dans les thrombopénies sévères, réduisant ainsi le risque hémorragique.

- Sauf cas exceptionnel, elle permet d'éviter la splénectomie, préconisée par certains auteurs devant des thrombopénies particulièrement sévères et régressant mal spontanément (SMITH (82), BLOOM (6); RADEL (74).

- Mais en raison de ses effets secondaires dangereux (OUGIER - 67) RADEL, (61) conseille de réserver son usage aux formes sévères de thrombopénie.

Ainsi les thrombopénies sévères représentent-elles, au cours de la mononucléose où l'opportunité de la corticothérapie est dans bien des cas discutable, l'une des indications formelles du traitement hormonal.

CONCLUSIONS

La thrombopénie sévère au cours de la mononucléose infectieuse est RARE.

Elle survient avec une égale fréquence dans les deux sexes. L'âge des malades est le même que celui de la forme habituelle non compliquée, de mononucléose.

Elle se caractérise cliniquement par des phénomènes hémorragiques divers, dont les plus fréquents sont le purpura et les hémorragies de la cavité buccale et des voies aériennes supérieures.

Elle a une évolution particulièrement bénigne et régresse spontanément en une huitaine de jours, sans laisser de séquelles. Les manifestations graves ou mortelles sont exceptionnelles.

Elle pose un délicat problème de diagnostic avec la leucose aigue, que le médullogramme et la sérologie viennent heureusement récuser.

La corticothérapie a une influence heureuse : elle écourte considérablement l'évolution et semble capable de venir à bout des thrombopénies les plus sévères et les plus lentes à disparaître.

La pathogénie reste imprécise. Deux hypothèses sont envisagées : d'une part, l'hypersplénisme et d'autre part, le développement d'un phénomène immunitaire, la découverte d'anticorps antiplaquettes chez certains malades corroborant cette dernière hypothèse.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur G. MANIGAND

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. DELBARRE

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANGLE A.N., ALT H.L.
Thrombocytopenic purpura complicating infectious mononucleosis.
Blood I950 5. 449.

2 - ANTHONISEN P., STEINICKE O., THOMSEN A.C.
Thrombocytopenic purpura complicating infectious mononucleosis.
Danish Med. Bull. I960.7. 215.

3 - BARRERAS, AREN L., CORDOVA A.
Purpura thrombocitopenica en el curso de la monomucleosis infecciosa.
Rev. Cubana Pediat. I959, 31, I79.

4 - BENAIM S.
Infectious mononucleosis with thrombocytopenic purpura
British Med. J. I952, 2, 1151.

5 - BESWICK I.P.
The spleen in glandular fever.
J. Pathol. Bacteriol. I955, 70, 407.

6 - BLOOM G.E., CANALES M., FAIRCHIELD J.P.
Thrombocytopenic purpura with infectious mononucleosis
Amer. J. Dis. Child. I963, I06, 415.

7 - BRIGGS J.F., BELLOMO J., ZAUNER R.J.
Hemorrhagic pleural effusion complicating infectious mononucleosis
Dis. Chest. I956, 30, 557.

8 - BRITTENGER G.
Severe thrombocytopenia with hemorrhagic diathesis in infectious mononucleosis.
German. Med. Monthly I966 , 11, 275.

9 - CANTOW E.F., KOSTINAS J.E.
Studies on infectious mononucleosis. III Platelets
Amer. J. Med. Sc. I966, 215, 664.

10 - CARTER R.L.
Platelets levels in infectious mononucleosis
Blood I965, 25, 8I7.

11 - CHEN J.J., ANAND S.K., PORTER P.J.
Infectious mononucleosis with thrombocytopenic purpura
Pediatrics I968, 41, 526.

12 - CHEVALLIER P.
Les monographies médicales et soientifiques.
Man. d'Hématol. Fasc. IV n° 8 I8 et 20, I950.

13 - CLARKE B.F., DAVIES S.H.
Severe thrombocytopenia in infectious mononucleosis
Amer. J. Med. Sc. I964, 248, 703.

14 - CONNEL, CLIFTON
Spontaneous rupture of the spleen in infectious mononucleosis
Australia et New Zealand J. Surg. I958, 27-49.

15 - COPEMAN H.
Infectious mononucleosis with acute thrombocytopenic purpura
Med. J. Australia I956, 43, 925.

16 - COTTRELL J.E.
Infectious mononucleosis : 12 cases.
Amer. J. Med. Sc. I927, 173, 472.

17 - CROSNIER R., DARBON A., DULAC J., QUILICHINI F., DOURY P., SIMON M.
Le polymorphisme clinique de la mononucléose infectieuse. Etude de quelques cas personnels
Ann. Med. I953, 3, I87.

18 - CROSNIER et Coll.
Remarques sur I8 cas de mononucléose infectieuse.
Sem. Hôp. Paris 26è année 88, 4552.

19 - CROSNIER R., JARNIOU P., PEDOYA C., COSTEVEC A.
Considérations sur la mononucléose infectieuse. Discussion sur l'entité Les formes cliniques atypiques.
Sem. Hôp. Paris 26è année 72. 3776.

20 - DAMESHEK W., GRASSI M.A.
Infectious mononucleosis and thrombocytopenic purpura.
Blood I946, I, 339.

21 - DAUSSET J., COLIN M.
Technique de recherches des thrombo-agglutinines immunologiques. Influence du chauffage préalable de la suspension plaquettaire.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. I958, 3, 60.

22 - DAUSSET J., DELAFONTAINE R., DAMIEN G., FLEURIOT Y.
Purpura thrombopenique aigu d'autoagression(mise en évidence "in vitro" d'une agglutinine antiplaquettes)
Sem. Hôp. Paris I953, 29, II36.

23 - DEMANCHE R., BERTHAUX P.
Un cas de mononucléose infectieuse à forme hémorragique
Le Sang I949, 20, 599.

24 - DIECK, MAKELT
Beitrag zur klinik und haematologie des infektiosen mononucleose
Arztl Fschr. I952, 6, 487.

25 - DOUGLAS W.E.
Infectious mononucleosis with thrombocytopenic purpura in a child
Med. J. Australia I959, 2, 564.

26 - ECKSTEIN P., PESNEY A.L.P.
Rectal haemorrhage associated with infectious mononucleosis
British Med. J., I949, 2, 962.

27 - ELIACHAR E., TASSY R.
Purpura thrombopenique par mononucleose infectieuse. Etude immunologique
Action de la deltacortisone.
Sem. Hôp. Paris (ann. Pédiatrie) I959, 35, I82I.

28 - ERWIN W., WEBER R.W., MANNING R.T.
Complications of infectious mononucleosis
Amer J. Med. Sc. I959, 238, 699.

29 - FINLAYSON R.
Thrombocytopenic purpura complicating infectious mononucleosis
British Med. J. I95I, 2, I563.

30 - FREEMAN T., WAKEFIELD G.S.
Platelet agglutinating factor in glandular fever complicated by jaundice and thrombocytopenia
Lancet I958 2, 883.

31 - GOLDBLOOM A., DENTON R.
Infectious mononucleosis complicated by thrombocytopenic purpura
Canada Med. Ass. J. I948, 58, 189.

32 - GOLDBLOOM A., LIEBERSON A.
A case of infectious mononucleosis with jaundice and thrombocytopenic purpura
Amer. J. Med. I948, 5, 9I2.

33 - GOLDENBERG B.
Idiopathic thrombocytopenic purpura in a case of infectious mononucleosis
Tufts New England Med. Cent. Bull. I955, 1, 238.

34 - GOLDSTEIN E., PORTER D.Y.
Fatal thrombocytopenia with cerebral haemorrhagia in mononucleosis
Arch. Neuro. I969, 20, 533.

35 - GREEN L.
Unusual case of infectious mononucleosis
Canada Med. Ass. J. I955, 72, 36.

36 - GREEN N., GOLDENBERG G.
Acute haemolytic anemia and hemoglobinuria complicating infectious mononucleosis
Arch. Int. Med. I960, I05, I08.

37 - GROSSMAN L.A., WOLFF S.M.
Acute thrombocytopenic purpura in infectious mononucleosis
J.A.M.A. I959, I7I, 2208.

38 - COUCHIRON
Essai sur la fièvre ganglionnaire
Thèse Paris I895.

39 - GILBERT DREYFUS M.
Angine à monocytes à forme hémorragique
Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris I933, 49, I408.

40 - HALCROW, LLOYD, RODGER
Infectious mononucleosis with an account of an epidemic in an EMS hospital
British Med. J., I943, 2, 443.

41 - HOAGLAND R.J.
Infectious mononucleosis
Amer. J. Med. I952, I3, I58.

42 - HOBSON F.G., LAWSON B., WIGFIELD M.
Glandular fever. A field studie.
British Med. J., I958, I, 845.

43 - HODGE J., GORHAM W.
Massive bleeding oesophageal varices incident of infectious mononucleosis cirrhosis of the liver and portal hypertension.
Amer. J. Surg. I960, 99, 369.

44 - HOLZEL A.
An early clinical sign of infectious mononucleosis
Lancet I954 2, I054

45 - HOUANG LAY
Un cas de mononucléose infectieuse compliquée de purpura thrombocytopénique hémorragique grave.
Thèse Paris I958, n° 966.

46 -JANBON M. FABRE
Mononucléose infectieuse avec stomatite hémorragique et angine ulcéreuse secondaire, hépatosplénomégalie et érythème morbilliforme.
Le Sang I942, I5, 237.

47 - JANBON M., LABRAQUE-BORDENAVE M., BOUGAREL L.
Monomucléose infectieuse avec angine ulcéreuse, manifestations hémorragiques et érythème roséolique.
Montpellier Med. I942, 21, 119.

48 - JORGANSEN J.S.
Infectious mononucleosis with thrombopenic hemorrhagic diathesis.
Acta Haematologica I953, 9, 253.

49 - KUTZER M., ALLEN E.G.
Infectious mononucleosis and acute thrombocytopenic purpura
New York State J. Med. I950, 50, II3I.

50 - LIMARZI L.R., PAUL J.T., PUNCHER H.G.
Blood and bone marrow in infectious mononucleosis : review of literature and report of 25 cases.
J. Lab. et Clin. Med. I946, 31, I079.

51 - LINDEN L.
Acute thrombocytopenic purpura in infectious mononucleosis.
Nord Med. I953, 49, 643.

52 - LLOYD P.C.
Acute thrombocytopenic purpura in infectious mononucleosis
Amer. J. Med. Sc. I944, 207, 620.

53 - LOU FAND TS'EN
Infectious mononucleosis : a review of 572 cases.
Chinese Med. J. I959, 79, 175.

54 - LYNBURNER R.M., MALCOLMSON C.H.
Thrombocytopenic purpura complicating infectious mononucleosis
Canada Med. Ass. J. I960, 83, 652.

55 - MAGNER W., BROOKS E.F.
Infectious mononucleosis with acute thrombopenic purpura
Canada Med. Ass. J. I942, 47, 35.

56 - MARCHAL C.
Hypersplénisme et splénectomie
Act. Méd. Chir. Prat. I95I, 5, 43.

57 - MASON R.W., ADAMS E.K.
Infectious mononucleosis
Amer. J. Med. Sc. I958, 236, 447.

58 - MATEO DE ACOSTA O.
Purpura thrombopenica en monomucleosis infectiosa
Reporte de un case
Arch. Med. Cuba I953, 4, 627.

59 - MAUPIN B., MONTEIL R.
Les plaquettes dans la mononucléose infectieuse
Nouv. Rev. Fr. Hemato. I96I, I, 330.

60 - MAUVAIS, DUTEL
Un cas de mononucléose infectieuse à évolution particulièrement grave.
Soc. Med. Mil. I946, I29.

61 - MAYER A.H.
Mononucléose infectieuse avec purpura thrombocytopénique
Thèse Paris I952 n° 50

62 - MINOT G.R.
A non fatal case simulating acute leukemia with anemia and thrombopenic purpura
Med. Clin. North Amer. I929, 13, I.

63 - MINOT G.R.
Purpura hemorrhagica with lymphocytosis. An acute type and an intermittent menstrual type
Amer. J. Med. Sc. I936, I92, 445.

64 - MONNET P., GAUTHIER J., THEVENON V.
Les pétéchies du voile du palais dans la mononucléose infectieuse.
Presse Méd. I959, 67, 334

65 - MYATT A., LINN R.
Thrombocytopenia due to infectious mononucleosis. Response to cortisone.
Arch. Int. Med. I957, 99, 139.

66 - OGILVIE C.M., PARRY T.E.
Infectious mononucleosis with thrombopenic purpura.
British Med. J. I952, 2, 977.

67 - OUGIER J., CAHEN-CASTEL A., SCHLIENGER F.
Purpura thrombopénique sévère après mononucléose infectieuse. Echec de la corticothérapie nécessitant une splénectomie.
Sem. Hôp. Paris I959, 35, 3115.

68 - PADER E., GROSSMAN H.
Thrombocytopenic purpura in infectious mononucleosis
New York State J. Med. I956, 56, I905.

69 - PAZ B., GUTIERREZ E.S., PENALVER J.A.
Mononucleosis infecciosa y purpura thrombocytopenico.
Arch. Argent. Pediat. I954, 41-44.

70 - PERUGINI S.
La forma emorragica della mononucleosis infettiosa : descrizione de un caso clinico rapidamente risolto con terapia cortisonica
Minerva Med. I957, 48, 348.

59 - MAUPIN B., MONTEIL R.
Les plaquettes dans la mononucléose infectieuse
Nouv. Rev. Fr. Hemato. I96I, I, 330.

60 - MAUVAIS, DUTEL
Un cas de mononucléose infectieuse à évolution particulièrement grave.
Soc. Med. Mil. I946, I29.

61 - MAYER A.H.
Mononucléose infectieuse avec purpura thrombocytopénique
Thèse Paris I952 n° 50

62 - MINOT G.R.
A non fatal case simulating acute leukemia with anemia and thrombopenic purpura
Med. Clin. North Amer. I929, 13, I.

63 - MINOT G.R.
Purpura hemorrhagica with lymphocytosis. An acute type and an intermittent menstrual type
Amer. J. Med. Sc. I936, I92, 445.

64 - MONNET P., GAUTHIER J., THEVENON V.
Les pétéchies du voile du palais dans la mononucléose infectieuse.
Presse Méd. I959, 67, 334

65 - MYATT A., LINN R.
Thrombocytopenia due to infectious mononucleosis. Response to cortisone.
Arch. Int. Med. I957, 99, 139.

66 - OGILVIE C.M., PARRY T.E.
Infectious mononucleosis with thrombopenic purpura.
British Med. J. I952, 2, 977.

67 - OUGIER J., CAHEN-CASTEL A., SCHLIENGER F.
Purpura thrombopénique sévère après mononucléose infectieuse. Echec de la corticothérapie nécessitant une splénectomie.
Sem. Hôp. Paris I959, 35, 3115.

68 - PADER E., GROSSMAN H.
Thrombocytopenic purpura in infectious mononucleosis
New York State J. Med. I956, 56, I905.

69 - PAZ E., GUTIERREZ E.S., PENALVER J.A.
Mononucleosis infecciosa y purpura thrombocytopenico.
Arch. Argent. Pediat. I954, 41-44.

70 - PERUGINI S.
La forma emorragica della mononucleosis infettiosa : descrizione de un caso clinico rapidamente risolto con terapia cortisonica
Minerva Med. I957, 48, 348.

71 - PFEIFFER E.
Jahr. F. Kinderh. I889, 29, 257.

72 - PRESS, SHLEVIN et ROSEN
Infectious mononucleosis : a study of 96 cases.
Ann. Int. Med. I945, 22, 546.

73 - PRIESTLEY J.H.
Infectious mononucleosis complicating thrombocytopenic purpura treated by splenectomy
Med. J. Australia I940; I, 898.

74 - RADEL E.G., SCHORR J.B.
Thrombocytopenic purpura with infectious mononucleosis
Report of 2 cases and review of the literature
J. Pediat. I963, 63, 46.

75 - READ J.T., HELWIG F.C.
Infectious mononucleosis
Arch. Int. Med. I945, 75, 376

76 - RICHMOND P.W.
Thrombocytopenic purpura in infectious mononucleosis. Report of a case
New Zealand Med J. I957, 56, 573.

77 - SHIRAKAWA MITSURU
Hematological studies on the experimental glandular fever.
J. Kyushu Haemat. Soc. I956, 6, 125.

78 - SCHUMACHER H.R.
Infectious mononucleosis complicated by chronic thrombocytopenia
J.A.M.A. I96I, I77, 515

79 - SCHUMACHER H.R., BARCLAY S.J.
Hemorrhagic phenomena in infectious mononucleosis.
Amer. J. Med. Sc. I962, 243, 175.

80 - SHIVER C., FRENKEL E.
Palatine petechiae : an early sign of infectious mononucleosis
J.A.M.A. I956, I6I, 592.

81 - SMITH D.S., ABBEL J.D., CAST I.P.
Autoimmune haemolytic anemia and thrombocytopenia complicating infectious mononucleosis
British Med. J. I963, 1, 1210.

82 - SMITH E.B., CUSTER R.P.
Rupture of spleen in infectious mononucleosis
Blood I946, I, 317.

83 - SMITH W.L.
Infectious mononucleosis with acute thrombocytopenic purpura. Report of a case.
J.A.M.A. Alabama I953, 22, 257.

84 - SOGARD, ANDERSEN J.
Mononucleosis infectiosa med thrombocytopenisk purpura
Ugesk Leager I958, I20, 832.

85 - STEVENS J.E.
Infectious mononucleosis : clinical analysis of 210 sporadic cases
Virginia Med. Month. I952, 79, 74.

86 - TAGER M., KLINGHOFFER K.A.
Acute thrombocytopenic purpura with lymphocytosis.
Ann. Int. Med. I943, I8, 96.

87 - THOMPSON C.A.
Unusual manifestations of infectious mononucleosis
J. Arkansas Med. Soc. I950, 47, 114.

88 - TIDY H.L.
Discussion on glandular fever.
Proc. Roy. Soc. Med. I932 25 I55.

89 - TIDY H.L., DANIEL E.C.
Glandular fever and infectious mononucleosis with an account of an epidemic
Lancet I923, 2, 9.

90 - VILASECA C.C., MURTAGH J.J., VISCIGLIO R.P.
Purpura thrombocitopenico como episodio de comienzo de una mononucleosis infectiosa en un premature de tres meses
Arch. Argent. Pediat. I954, 41, I35.

9I - VOLPE R., SPARKS B.B., MAUTNER L.S.
Thrombocytopenic purpura complicating infectious mononucleosis
Canada Med. Ass. J. I953, 68, 269.

92 - WALLERSTEIN R.S., MADISON L.
Infectious mononucleosis with hepatic dysfunction, thrombocytopenic purpura and isolated peripheral nerve palsy.
Amer. Pract. I950, 1, 624.

93 - WECHSLER, ROSENBLUM et SILLS.
Infectious mononucleosis : report of an epidemic in an army post.
Ann. Int. Med. I946, 25, 113.